

Opinia nr 134/2020

z dnia 21 października 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak skóry typu mieszanego (podstawnokomórkowy / płaskonabłonkowy) (ICD-10: C44.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak skóry typu mieszanego (podstawnokomórkowy / płaskonabłonkowy) (ICD-10: C44.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak skóry typu mieszanego (podstawnokomórkowy / płaskonabłonkowy) (ICD-10: C44.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Nie odnaleziono badań odnoszących się do skuteczności leczenia raka mieszanego (podstawnokomórkowy / płaskonabłonkowy) cemiplimabem. Dlatego też zdecydowano się przeprowadzić wyszukiwanie dowodów naukowych odnośnie skuteczności cemiplimabu w leczeniu raka podstawnokomórkowego (BCC – ang. *basal cell carcinoma*) oraz raka płaskonabłonkowego skóry (CSCC – ang. *cutaneous squamous cell carcinoma*).

Odnaleziono 1 badanie II fazy – BADANIE 1540, odnoszące się do stosowania cemiplimabu w leczeniu nieresekcyjnego kolczystokomórkowego raka skóry (CSCC – ang. *cutaneous squamous cell carcinoma*). Wnioskowane wskazanie dotyczy pacjentów z przerzutowym CSCC i dla tak określonej populacji przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 16,5 mies. (zakres: 1,1 – 26,6) mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta, a szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo co najmniej 12. miesięcznego przeżycia wynosiło 81,3% (95% CI: 68,7; 89,2). Natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 18,4 msc (95% CI: 7,3; nieoznaczalne), a szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo

co najmniej 12. miesięcznego przeżycia wolnego od progresji wynosiło 52,9% (95% CI: 39,0; 65,0).

Według niezależnej komisji oceniającej, wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie w populacji zgodnej z wnioskiem wyniósł 50,8% (95% CI: 37,5; 64,1) (mediana okresu obserwacji 18,5 mies.). Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR – ang. duration of response) nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup. Szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo co najmniej 12. miesięcznego trwania odpowiedzi na leczenie wynosiło 89,5% (95% CI: 70,9; 96,5). Długotrwałą kontrolę choroby (utrzymująca się stabilizacja choroby lub odpowiedź na leczenie przez ≥ 16 tygodni) osiągnięto u 61,0% (95% CI: 47,4; 73,5).

Odnotowano również poprawę w jakości życia. W 3 cyklu leczenia zaobserwowano zarówno statystycznie, jak i klinicznie istotną poprawę w stosunku do wartości wyjściowych (zmiana o ≥ 10 pkt) w ocenie odczuwania bólu, utrzymującą się do 12. cyklu leczenia. Różnica średnich obliczana metodą najmniejszych kwadratów (LSMD – ang. least squares mean difference) wynosiła $-14,3$ pkt.

W odniesieniu do BCC zidentyfikowano notatkę prasową dotyczącą wyników trwającego badania fazy 2 (NCT03132636) oceniającego skuteczność cemiplimabu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym BCC. Zgodnie z przedstawionymi informacjami: odsetek obiektywnych odpowiedzi u pacjentów z mBCC wynosił 21% (95% CI: 8%; 41%); wskaźnik kontroli choroby (odpowiedź na leczenie lub stabilna choroba trwająca co najmniej 6 miesięcy) wynosił 46% (95% CI: 28%; 66%); estymowany czas trwania odpowiedzi przekraczający jeden rok wynosił 83%.

Najnowsze europejskie wytyczne odnoszące się do leczenia CSCC wskazują, aby u pacjentów z przerzutami lub z miejscowo zaawansowanym rakiem, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego i radioterapii w I linii stosować przeciwciała PD-1, spośród których cemiplimab jako jedyny uzyskał rejestrację w analizowanym wskazaniu.

Mając na uwadze powyższe przesłanki, w ocenie Prezesa Agencji finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych jest uzasadnione. Wnioskowanie to jest zbieżne z poprzednimi ocenami zastosowania cemiplimabu w leczeniu raka płaskonabłonkowego skóry w ratunkowym dostępie do technologii lekowej.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak skóry typu mieszanego (podstawnokomórkowy / płaskonabłonkowy) (ICD-10: C44.9), na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami przedstawionymi w zleceniu wnioskowana populacja dotyczy pacjentów, u których na podstawie badań immunohistochemicznych rozpoznano zróżnicowanie raka podstawnokomórkowego i płaskonabłonkowego w obszarze lewego dołu pachowego. Dotychczasowe leczenie obejmowało:

- radioterapię,
- chemioterapię:
 - schemat PF – cisplatyna + 5-Fluorouracyl (5-FU);
 - schemat PE – cisplatyna + etopozyd;

- o paklitaksel.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Rak płaskonabłonkowy inaczej rak kolczystokomórkowy (SCC – ang. *squamous cell carcinoma*) wywodzi się z komórek keratynizujących naskórka. Charakteryzuje się on powolnym wzrostem, zdolnością do tworzenia przerzutów, a późno zdiagnozowany może prowadzić do destrukcji otaczających tkanek i powstania poważnych defektów estetycznych. Ryzyko tworzenia przerzutów szacuje się na ok. 4% wszystkich przypadków SCC. Śmiertelność związana z występowaniem raka kolczystokomórkowego nie jest dobrze udokumentowana. Badanie przeprowadzone na danych pochodzących z Cancer Registry of Norway z lat 2000-2011 wykazały, iż odsetek 5-letnich przeżyć w grupie pacjentów z chorobą zaawansowaną wynosi 64% w populacji kobiet i 51% w populacji mężczyzn.

Rak płaskonabłonkowy stanowi 15 – 20% zachorowań na raka skóry. Uwzględniając dane Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) za 2017 r. oszacowano liczebność pacjentów z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego skóry w Polsce na ok. 2 022 – 2 696 osób. Biorąc pod uwagę fakt, iż przerzuty występują u ok. 4% pacjentów oraz uwzględniając dane KRN za 2017 r. można szacować, że pacjentów z rakiem przerzutowym, płaskonabłonkowym skóry w 2017 r. było ok. 81 – 108.

Rokowanie chorych ze stwierdzonymi zmianami przerzutowymi do węzłów chłonnych jest znacząco gorsze niż w przypadkach choroby ze zmianami lokalnymi.

Przerzuty odległe występują rzadko u pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym skóry (ok. 2% przypadków), generalnie dotyczą tylko chorych z immunosupresją.

Rak podstawnokomórkowy (BBC – ang. *basal cell carcinoma*) wywodzi się z podstawnych komórek nabłonka mieszka włosowego okolicy wybrzuszenia włosów anagenowych, komórek macierzy włosa lub pluripotencjalnych komórek naskórka. Jest najczęstszym rakiem skóry, a także najczęstszym nowotworem złośliwym występującym u ludzi rasy białej. Charakteryzuje się zazwyczaj wolnym przebiegiem, miejscową złośliwością i niską śmiertelnością. Może niekiedy prowadzić do znacznych destrukcji otaczających tkanek i narządów, naciekania i deformacji chrząstek, a nawet kości. BCC cechuje się niewielkim ryzykiem tworzenia przerzutów (ok. 0,0028-0,5% przypadków).

Występuje także mieszany rak podstawnokomórkowy. W obrębie tego samego ogniska występuje utkanie różnych nowotworów skóry. Oprócz raka podstawnokomórkowego mogą pojawić się komórki raka płaskonabłonkowego. Jest to podtyp o zwiększonej agresywności nowotworowej. Brak jest danych na temat jego częstości występowania.

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne kliniczne wymieniają w odniesieniu do leczenia:

- SCC: cemiplimab, pembrolizumab;
- BCC – wismodegib i sonidegib oraz aktualnie badane w ramach badań klinicznych: cemiplimab, niwolumab, pembrolizumab.

Aktualnie wismodegib jest finansowany w leczeniu BCC, jednakże zgodnie ze zleceniem wnioskowna populacja nie kwalifikuje się do leczenia wismodegibem. Natomiast sonidegib zarejestrowany jest wyłącznie w miejscowo zaawansowanym BCC, natomiast wnioskowaną populację stanowią pacjenci z przerzutami.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz opinie ekspertów klinicznych można stwierdzić, że technologię alternatywną, rozumianą jako aktywne leczenie, stanowi pembrolizumab stosowany off-label (dowody naukowe dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych oraz listu do redakcji).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Cemiplimab jest przeciwciałem monoklonalnym będącym w pełni ludzką immunoglobuliną klasy G4 (IgG4), wiążącym się z receptorem programowanej śmierci 1 (PD-1 – ang. *programmed death receptor 1*) i blokującym jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 i PD-L2. Połączenie PD-1 z jego ligandami PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji w komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworowych lub w innych komórkach w mikrośrodoisku nowotworu, prowadzi do zahamowania funkcji limfocytów T, takich jak proliferacja, wydzielanie cytokin i działanie cytotoksyczne. Cemiplimab nasila odpowiedzi ze strony limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie wiązania się PD-1 z ligandami PD-L1 i PD-L2.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), Libtayo jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii.

Wskazanie oceniane jest szersze niż oceniane gdyż dotyczy nowotworu o zróżnicowaniu zarówno raka podstawnokomórkowego jak i płaskonabłonkowego.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Nie odnaleziono badań odnoszących się do skuteczności leczenia raka mieszanego (BCC/SCC) cemiplimabem. Dlatego też zdecydowano się przeprowadzić wyszukiwanie dowodów naukowych odnośnie skuteczności cemiplimabu w leczeniu BCC oraz SCC.

W odniesieniu do SCC do analizy klinicznej włączono 1 badanie II fazy – BADANIE 1540. W badaniu tym oprócz populacji z przerzutowym rakiem kolczystokomórkowym skóry (mCSCC – ang. *metastatic cutaneous squamous cell carcinoma*), analizie poddano wyniki uzyskiwane przez pacjentów z lokalnie zaawansowaną chorobą (laCSCC – ang. *locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma*). Jednakże ze względu na fakt, iż zlecenie dotyczy raka przerzutowego, wyniki dotyczące lokalnie zaawansowanej choroby pominięto. Dodatkowo pominięto wyniki odnoszące się do skuteczności dawki 3 mg/kg mc. co 2 tyg.), ze względu na fakt iż były dostępne wyniki dla dawkowania zgodnego ze zleceniem tj. 350 mg co 3 tyg.

Do badania włączono 193 pacjentów, w tym:

- 59 z mCSCC stosujących CEM w dawce 3 mg/ kg co 2 tyg (grupa CEM 1);
- 78 z laCSCC stosujących CEM w dawce 3 mg/ kg co 2 tyg;
- 56 z mCSCC stosujących CEM w dawce 350 mg co 3 tyg (grupa CEM 2).

W odniesieniu do BCC zidentyfikowano notatkę prasową firmy Sanofi z dnia 5 maja 2020 r., dotyczącą wyników („topline data”) trwającego badania fazy 2 (NCT03132636) oceniającego skuteczność cemiplimabu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym BCC, u których stwierdzono progresję po leczeniu inhibitorem szlaku Hedgehog, lub którzy nie kwalifikowali się do takiego leczenia. Wyniki dostępne były dla 112 pacjentów: 84 z laBCC, 28 z mBCC.

Skuteczność

Rak płaskonabłonkowy / rak kolczystokomórkowy (SCC)

Wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji przedstawiono w abstrakcie i w doniesieniu konferencyjnym Rischin 2020 (data odcięcia danych: 11.10.2019 r.), gdzie dla dawkowania CEM 350 mg co 3 tyg. mediana okresu obserwacji wynosiła 17,3 mies. (zakres: 0,6 – 26,3).

W ocenie niezależnej komisji, mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w momencie analizy danych w żadnej z badanych grup. W doniesieniu nie przedstawiono innych wyników

dotyczących przeżycia całkowitego (OS – ang. *overall survival*) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS – ang. *progression free survival*) u pacjentów z mCSCC. Podano natomiast skumulowane dane dotyczące całkowitej populacji objętej badaniem (pacjenci mCSCC + laCSCC). Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 18,4 mies. (95%CI: 10,3; 24,3). Estymowane prawdopodobieństwo 24. mies. przeżycia oraz przeżycia bez progresji choroby w badanej grupie pacjentów wyniosło odpowiednio 73,3% (95%CI: 66,1%; 79,2%) i 44,2% (95% CI: 36,1%; 52,1%).

Według niezależnej komisji oceniającej, wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR – ang. *overall response rate*) w analizowanej subpopulacji wyniósł 42,9% (95% CI: 29,7; 56,8). Wystąpienie odpowiedzi całkowitej (CR – ang. *complete response*) i częściowej (PR – ang. *partial response*) obserwowano odpowiednio u 9/56 (16%) i 15/56 (27%) pacjentów. Progresję choroby raportowano u 14/56 pacjentów (25%). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie wyniosła 2,1 miesiąca (zakres: 2,1-4,2). Mediana czasu trwania odpowiedzi (DOR – ang. *duration of response*) nie została osiągnięta. Szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo co najmniej 12. miesięcznego trwania odpowiedzi na leczenie wynosiło 91,7% (95% CI: 70,6; 97,8).

Długotrwałą kontrolę choroby (utrzymująca się stabilizacja choroby lub odpowiedź na leczenie przez ≥ 16 tygodni) osiągnięto u 57,1% pacjentów (95% CI: 43,2; 70,3).

Uwzględniając krótszy okres obserwacji (mediana okresu obserwacji wynosiła 8,1 mies. (zakres: 0,6 – 14,1) w populacji mCSCC uzyskano następujące wyniki odnoszące się do PFS oraz OS:

- mediana OS nie została osiągnięta, a szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo, co najmniej 12. miesięcznego przeżycia wynosiło 76,1% (95% CI: 56,9; 87,6);
- mediana PFS wynosiła 10,4 msc (95% CI: 3,6; nieoznaczalne), a szacowane metodą Kaplana-Meiera prawdopodobieństwo, co najmniej 12. miesięcznego przeżycia wolnego od progresji wynosiło 47,4% (95% CI: 29,6; 63,3).

Najnowsze dane dotyczące jakości życia pacjentów uczestniczących w BADANIU 1540 raportowano w posterze konferencyjnym Migden 2020 (analiza post-hoc). W ocenie wykorzystano kwestionariusz EORTC QLQ C30 (ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 items). W 3 cyklu leczenia zaobserwowano zarówno statystycznie, jak i klinicznie istotną poprawę w stosunku do wartości wyjściowych (zmiana o ≥ 10 pkt) w ocenie odczuwania bólu, utrzymującą się do 12. cyklu leczenia. Różnica średnich obliczana metodą najmniejszych kwadratów (LSMD – ang. *least squares mean difference*) wynosiła $-14,3$ pkt. Istotną statystycznie poprawę w ramach domeny Globalna ocena stanu zdrowia raportowano od 3. cyklu. W 12. cyklu wyniki osiągnęły próg istotności klinicznej. Wynik dla LSMD wynosił $11,1$ pkt.

W ramach posteru Migden 2020 przedstawiono również analizę: „responder analysis”. W badaniu zaobserwowano, iż w 6. cyklu leczenia u większości pacjentów wystąpiła stabilizacja lub istotna klinicznie poprawa jakości życia w zakresie objawów: bólu (83%), nudności/wymiotów (89%), biegunki (95%), zaparc (86%) i utraty apetytu (90%) oraz poprawa stanu pacjenta w skali funkcjonalnej (77–86%). U 91% pacjentów wykazano znaczącą klinicznie poprawę lub stabilność w zakresie globalnej oceny stanu zdrowia/HRQL w cyklu 12. leczenia.

Rak podstawnokomórkowy (BCC)

Zgodnie z notatką prasową dotycząca badania NCT03132636:

- odsetek obiektywnych odpowiedzi u pacjentów z mBCC wynosił 21% (95% CI: 8%; 41%);
- wskaźnik kontroli choroby (odpowiedź na leczenie lub stabilna choroba trwająca, co najmniej 6 miesięcy) wynosił 46% (95% CI: 28%; 66%);
- estymowany czas trwania odpowiedzi przekraczający jeden rok wynosił 83%.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z abstraktem konferencyjnym Rischin 2020 (całkowita populacja objęta badaniem, zarówno mCSCC, jak i laCSCC) wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego raportowano u 192/193 (99,5%) pacjentów leczonych CEM. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE – ang. *Treatment Emergent Adverse Events*) należały: zmęczenie (34,7%), biegunka (27,5%), oraz nudności (23,8%). Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 raportowano u 94/193 (48,7%) pacjentów i najczęściej obejmowały one: nadciśnienie (4,7%), anemię (4,1%) oraz zapalenie tkanki łącznej (4,1%). Leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego przerwano u 14/193 (7,3%) pacjentów.

Zapalenie płuc (2,6%), autoimmunologiczne zapalenie wątroby (1,6%), niedokrwistość (1,0%), zapalenie jelita grubego (1,0%) oraz biegunka (1,0%) stanowiły najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia, określone jako związane ze stosowanym leczeniem (ogółem 33/193 (17,1%) pacjentów). Nie zgłoszono żadnych nowych zdarzeń niepożądanych prowadzących do śmierci w porównaniu z wcześniejszym okresem obserwacji.

W publikacji Rischin 2020a dostępne były wyniki dla pacjentów z mCSCC z podziałem na CEM 1 i CEM 2. W grupie CEM 1 do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących cemiplimab należały: biegunka (28,8%), zmęczenie (25,4%) oraz nudności (23,7%). Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , które odnotowano u więcej niż jednego pacjenta to: zapalenie tkanki łącznej (6,8%), zapalenie płuc - pneumonitis (5,1%), anemia (3,4%), duszność (3,4%), hiperkalcemia (3,4%), nowy pierwotny CSCC (3,4%), wysięk opłucnowy (3,4%) oraz zapalenie płuc (3,4%). Leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego przerwano u 6/59 (10,2%) pacjentów.

Zdarzenia niepożądane określone jako związane z leczeniem (TRAE – ang. *treatment related adverse events*) notowano ogółem u 46/59 (78,0%) pacjentów. TRAE ≥ 3 stopnia obserwowano u 9/56 pacjentów, w tym: zapalenie płuc - pneumonitis (5,1%), zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (aseptyczne), zapalenie jelita grubego, stan splątania, obniżenie poziomu limfocytów, biegunka, wrzód dwunastnicy, zapalenie przetyku, zapalenie przysadki, ból szyi, zapalenie stawów oraz krwawienie jelita cienkiego (raportowane u pojedynczych pacjentów (1,7%).

Nie zgłoszono żadnych nowych zdarzeń niepożądanych prowadzących do śmierci w porównaniu z wcześniejszym okresem obserwacji (we wcześniejszym okresie AE prowadzące do zgonu raportowano u 3 pacjentów).

W grupie CEM 2 do momentu odcięcia danych odnotowano wystąpienie jednego zgonu (1/56, 1,8%), dla którego jako przyczynę wskazano wystąpienie zdarzeń niepożądanych.

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych obserwowano u 54/56 (96,4%) pacjentów leczonych CEM w dawce 350 mg co 3 tyg. Do najczęściej raportowanych TRAE należały: biegunka (17,9%), zmęczenie (28,6%) oraz nudności (17,9%). Zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 oraz ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 22/56 (39%) pacjentów, najczęściej obserwowano anemię. Leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego przerwano u 3/56 (5,4%) pacjentów.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL leku Libtayo podczas stosowania cemiplimabu mogą wystąpić działania niepożądane o podłożu immunologicznym. Większość z nich, w tym ciężkie reakcje, ustąpiło po rozpoczęciu właściwego leczenia lub odstawieniu cemiplimabu.

W związku z leczeniem cemiplimabem zgłaszano przypadki ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCAR – ang. *severe cutaneous adverse reaction*), w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (TEN – ang. *toxic epidermal necrolysis*).

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Libtayo należą: biegunka, wysypka, świąd, zmęczenie.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Oceniane wskazanie dotyczy pacjentów, u których na podstawie badań immunohistochemicznych rozpoznano zróżnicowanie raka podstawnokomórkowego i płaskonabłonkowego. Zgodnie z aktualną ChPL Libtayo jest zarejestrowany w leczeniu raka płaskonabłonkowego, natomiast dokument nie odnosi się do typu mieszanego lub też podstawnokomórkowego.

W raporcie oceniającym EMA wskazano na niezaspokojone potrzeby pacjentów z zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym, ze względu na istnienie niewielu opcji leczenia systemowego, które wykazują skuteczność. Korzyści kliniczne obserwowane po zastosowaniu cemiplimabu w tej populacji są zachęcające i uznano je za klinicznie istotne ze względu na wpływ na ORR. Z tego względu uznano, że korzyść kliniczna przewyższa ryzyko związane z toksycznością i bezpieczeństwem, które uznano za możliwe do opanowania przy postępowaniu zgodnym z zalecanym w ChPL i informacji dla pacjenta. Chociaż dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa nie są kompleksowe, aby wydać pełne dopuszczenie do obrotu, stosunek korzyści do ryzyka można uznać za pozytywny.

Ograniczenia analizy

Wśród ograniczeń analizy klinicznej należy wymienić następujące kwestie:

- brak badań odnoszących się zarówno do skuteczności jak i bezpieczeństwa leczenia pacjentów z rakiem skóry typu mieszanego (podstawnokomórkowy / płaskonabłonkowy). Odnalezione publikacje pełnotekstowe (dotyczące badania 1540) odnoszą się do leczenia pacjentów wyłącznie z rakiem płaskonabłonkowym;
- nie odnaleziono badań dotyczących leczenia raka podstawnokomórkowego skóry cemiplimabem. W wyniku wyszukiwania niesystematycznego odnaleziono jedynie notatkę prasową dotyczącą leczenia cemiplimabem (II linia) pacjentów z rakiem podstawnokomórkowego w stadium zaawansowanym. Jednakże zawarte w notatce wyniki są zdawkowe i należy wziąć pod uwagę niską jakość doniesienia;
- brak wysokiej jakości randomizowanych badań z grupą kontrolną. Włączone do analizy badanie 1540 stanowi badanie jednoramienne II fazy. Ponadto otwarty charakter próby, przekłada się na ograniczoną wiarygodność wewnętrzną badania (wzrost ryzyka popełnienia błędu systematycznego wynikającego z selekcji pacjentów oraz znajomości ocenianej interwencji);
- brak dojrzałości danych klinicznych dotyczących przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby, co wynika głównie z krótkiego okresu obserwacji oraz cenzorowania danych. Dla najnowszych danych raportowanych w abstrakcie Rischin 2020, mediana okres obserwacji w populacji mCSCC (CEM w dawce 350 mg/3 tyg.) wynosiła ok. 17 miesięcy;
- mała liczebność próby. W badaniu 1540, liczebność podgrup pacjentów z mCSCC leczonych CEM w dawce 350 mg/3 tyg. wynosiła 56 pacjentów;
- schemat dawkowania CEM wskazany w zleceniu MZ jest zgodny z dawką zalecaną w ChPL produktu Libtayo, tj. 350 mg co 3 tyg. Jednocześnie w badaniu 1540 skuteczność CEM w populacji mCSCC analizowano w dwóch odrębnych grupach różniących się schematem dawkowania: 3 mg/kg m.c. co 2 tyg. lub 350 mg co 3 tyg. W raporcie rejestracyjnym dla produktu Libtayo (raport EPAR) wskazano, iż na podstawie badań farmakokinetycznych i klinicznych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny analizowane schematy można uznać za klinicznie porównywalnie. Jednocześnie biorąc pod uwagę małą liczebność oraz krótki okres obserwacji pacjentów leczonych CEM w dawce 350 mg/3 tyg., EMA nałożyła na podmiot odpowiedzialny obowiązek przeprowadzenia badania porejestracyjnego w celu potwierdzenia długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania CEM w stałej dawce w praktyce klinicznej.

- zgodnie z projektem badania 1540, dobór liczebności grup miał zapewnić dostateczną moc statystyczną do wykrycia istotnych różnic w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. ORR. W związku z tym wyniki dotyczące PFS, OS i DOR stanowiły eksploracyjne punkty końcowe;
- ze względu na brak publikacji pełnotekstowej, dane dotyczące jakości życia zaprezentowano na podstawie posteru konferencyjnego. Brak jest pełnych informacji dotyczących przebiegu i metodologii przeprowadzonej oceny. Jednocześnie przedstawione dane wskazują, iż znaczna część pacjentów nie wypełniła wyjściowych kwestionariuszy (ok. 22%), a liczba pacjentów, którzy dokonywali oceny spadała w kolejnych punktach czasowych badania (150 pacjentów w 1. cyklu - 43 w 12 cyklu), co mogło wpływać na uzyskiwane wyniki;
- brak jest zatwierdzonego kwestionariusza dedykowanego ocenie jakości życia w populacji chorych na CSCC, w związku z tym uzyskane wyniki mogą nie odzwierciedlać w pełni realnego stanu pacjentów uczestniczących w badaniu. Ponadto jako istotną klinicznie zmianę uznano zmianę o 10 punktów. Przedmiotowe założenie nie zostało zwalidowane dla populacji pacjentów z zaawansowanym CSCC.

Efektywność technologii alternatywnych

Nie odnaleziono badań dotyczących zastosowania pembrolizumabu u pacjentów z rakiem skóry typu mieszanego (podstawnokomórkowy / płaskonabłonkowy). Skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu we wskazaniu nawrotowy/przerzutowy rak płaskonabłonkowy podlega obecnie ocenie w ramach dwóch badań jednoramiennych – CARSKIN (Maubec 2019) i KEYNOTE-629 (Grob 2019). Wyniki badań dostępne są jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych, a ich wyniki zaprezentowano łącznie dla pacjentów z lokalnie zaawansowanym i przerzutowym rakiem skóry, stąd ich wyniki należy interpretować z ostrożnością, gdyż odnoszą się one do populacji szerszej niż analizowana.

Odnośnie zastosowania pembrolizumabu u pacjentów z rakiem podstawnokomórkowy odnaleziono informację, iż obecnie w toku jest badanie dot. zastosowania pembrolizumabu w monoterapii lub w połączeniu z wismodegibem w leczeniu raka podstawnokomórkowego skóry z przerzutami lub nieoperacyjnego (badanie NCT02690948). Wyniki tego badania zostały opisane w liście do redakcji (research letter) Chang 2019.

CARSKIN (Maubec 2019, NCT02883556)

W abstrakcie konferencyjnym Maubec 2019 zaprezentowano wyniki wielośrodkowego badania II fazy, w którym stosowano pembrolizumab w monoterapii jako pierwszą linię leczenia pacjentów z nieoperacyjnym rakiem płaskonabłonkowym skóry (zarówno lokalnie zaawansowany, jak i przerzutowy) (ECOG \leq 1).

Do badania włączono 39 pacjentów. U 18% pacjentów stwierdzono chorobę lokalnie zaawansowaną, u 62% pacjentów występowały przerzuty do węzłów chłonnych, natomiast u 21% występowały przerzuty odległe. Mediana okresu obserwacji wynosiła 10,2 mies.

Odpowiedź na leczenie w 15 tyg. wystąpiła u 38,5% (95% CI: 24; 55%) pacjentów z populacji zgodnej z zamiarem leczenia (ITT – ang. *intention-to-treat*) – u 2 pacjentów wystąpiła odpowiedź całkowita, a u 13 częściowa. Najlepsza odpowiedź na leczenie obejmowała 3 przypadki odpowiedzi całkowitej i 12 przypadków wystąpienia częściowej odpowiedzi. Odsetek pacjentów z kontrolą choroby w 15 tyg. wyniósł 51% (20/39 przy uwzględnieniu pacjentów z chorobą stabilną). Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 8,4 mies. W badaniu nie osiągnięto mediany OS. U żadnego z pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie nie doszło do progresji choroby, włączając 2 pacjentów, którzy przerwali leczenie w okresie 6-12 mies. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE – ang. *treatment related adverse events*) wystąpiły u 67% pacjentów, a 10% pacjentów zrezygnowało

z leczenia z powodu TRAE. U 8% pacjentów wystąpiły ciężkie TRAE (u 3 pacjentów wystąpiła cholestaza, u 3 zapalenie jelit, u 1 zgon z powodu nawrotu raka głowy i szyi niezwiązanego z badaniem).

KEYNOTE-629 (Grob 2019)

Badanie KEYNOTE-629 stanowi jednoramienne, wieloośrodkowe badanie II fazy (NCT03284424), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu stosowanego w populacji pacjentów z nawrotowym/ przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym skóry.

Spośród 105 pacjentów włączonych do badania, 86,7% otrzymywała ≥ 1 linię wcześniejszego leczenia ogólnego, natomiast 74,3% pacjentów przeszło radioterapię. W momencie odcięcia danych (8 kwietnia 2019 r.) mediana trwania okresu obserwacji wyniosła 9,5 mies. (zakres 0,4 – 16,3 mies.). Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 34,3% (95% CI: 25,3; 44,2). Czterech pacjentów (3,8%) uzyskało odpowiedź całkowitą (95% CI: 25,3; 44,2) a 32 (30,5%) odpowiedź częściową (95% CI: 21,9; 40,2). Mediana trwania odpowiedzi nie została osiągnięta (zakres w miesiącach: 2,7; 13,1+). Spośród 36 pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie 31 pacjentów było poddanych obserwacji przez okres co najmniej 6 mies., natomiast 7 przez okres co najmniej 12 mies. od uzyskania odpowiedzi. U dwudziestu pięciu pacjentów z pierwszej grupy i 1 pacjenta z drugiej grupy odpowiedź na leczenie występowała odpowiednio >6 mies. i > 12 mies. Odsetek pacjentów z kontrolą choroby (CR+PR+SD ≥ 12 tyg.) wyniósł 52,4% (95% CI: 42,4; 62,2). Mediana PFS wyniosła 6,9 mies. (95% CI: 3,1; 8,5); Odsetek pacjentów z 12 miesięcznym przeżyciem wolnym od progresji choroby wyniósł 32,4%. Mediana OS nie została osiągnięta (95% CI: 10,7 mies.; nie osiągnięto). Odsetek 12-miesięcznych przeżyć wyniósł 60,3%. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE) wystąpiły u 70 (66,7%) pacjentów. U 6 (5,7%) pacjentów wystąpiły TRAE 3-5 stopnia. Jeden pacjent zmarł z powodu związanej z leczeniem neuropatii nerwów czaszkowych. Najczęstszymi TRAE w badaniu były: świąd (14,3%), astenia (13,3%) i słabość (12,4%).

NCT02690948 (Chang 2019)

ORR dla wszystkich ocenianych pacjentów wynosił 38% (6/16 pacjentów; 95% CI:15–65%) po 18 tygodniach leczenia. ORR po 18 tygodniach dla grupy pembrolizumabu w monoterapii wyniósł 44% (4/9 pacjentów; 95% CI: 14; 79%), a dla grupy stosującej terapię skojarzoną wyniósł 29% (2/7 pacjentów; 95% CI: 4 - 71%). Mediana czasu do odpowiedzi u wszystkich pacjentów łącznie, którzy ją osiągnęli (n = 6) wyniosła 10,4 tygodnia (zakres 8,4 - 17,4 tygodnia). Dla grupy stosującej pembrolizumabu w monoterapii wynosiła 12,4 tygodnia (8,4 - 17,4) (n=4). Mediana czasu trwania odpowiedzi dla wszystkich pacjentów (n = 6) wyniosła 67,3 tygodni (zakres 28,0 - 82,0 tygodni), dla grupy stosującej pembrolizumabu w monoterapii 67,6 tygodni (31,4 - 82,0), n=4. Prawdopodobieństwo jednorocznego przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego w grupie pembrolizumabu w monoterapii i w grupie stosującej pembrolizumab w skojarzeniu z wismodegibem wynosiło odpowiednio 62% i 83%, natomiast przeżycia całkowitego odpowiednio 89% i 100%.

Ocena konkurencyjności cenowej

Koszt brutto jednego opakowania leku zawierającego jedną fiolkę 350 mg/ 7 ml oszacowany na podstawie zlecenia MZ wynosi ████████ PLN, natomiast koszt 3-miesięcznej terapii jednego pacjenta to ████████ PLN brutto.

Dodatkowo warto zauważyć, iż w zleceniach MZ na podstawie których przygotowano opracowania nr OT.422.54.2020, OT.422.56.2020, OT.422.62.2020, OT.422.63.2020, OT.422.102.2020 cena netto jednego opakowania produktu Libtayo wynosiła od ok. ████████ do ████████ zł, a koszt brutto 3 mies. terapii wynosił od ok. ████████ do ████████ zł.

Koszt ten jest ████████ od wyliczonego na podstawie Obwieszczenia MZ kosztu 3-miesięcznej terapii pembrolizumabem, wynoszącego ok. 163 tys. PLN brutto.

Ograniczenia

Powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na istniejące instrumenty dzielenia ryzyka dla pembrolizumabu.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 wytyczne kliniczne dotyczące leczenia SCC oraz BCC:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020;
- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) 2019 – dotyczące leczenia SCC;
- PTD 2019 – dotyczące leczenia BCC;
- European Dermatology Forum, the European Association of Dermato-Oncology, the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EDF/EADO/EORTC) 2020 – dotyczące leczenia SCC;
- EDF/EADO/EORTC 2019 – dotyczące leczenia BCC.

Nie odnaleziono wytycznych dot. leczenia raka skóry typu mieszanego (podstawnokomórkowy /płaskonabłonkowy). Wszystkie odnalezione wytyczne dotyczą leczenia raka płaskonabłonkowego bądź podstawnokomórkowego.

Odnosnie leczenia raka płaskonabłonkowego odnaleziono polskie wytyczne dwóch organizacji: Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (2020) oraz Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (2019), w których wskazano, iż dane dotyczące potencjalnej skuteczności klasycznych cytostatyków oraz inhibitorów EGFR w leczeniu przerzutów SCC wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach klinicznych z udziałem większej grupy pacjentów z SCC w fazie rozsiewu. Ponadto wskazano, iż trwają badania kliniczne nad skutecznością terapii z zastosowaniem przeciwciał anty-PD-1 (ang. *programmed cell death protein-1*, receptor programowanej śmierci-1) u pacjentów z rozpoznaniem SCC o zaawansowaniu regionalnym i układowym (cemiplimab, pembrolizumab).

Najnowsze europejskie wytyczne trzech organizacji EDF/EADO/EORTC 2020 zarekomendowały, aby u pacjentów z przerzutami lub z miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym, którzy nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego i radioterapii w I linii stosować przeciwciała PD-1, spośród których cemiplimab jako jedyny uzyskał rejestrację w analizowanym wskazaniu. Pembrolizumab znajduje się w fazie badań klinicznych. Inhibitory EGFR i chemioterapia w połączeniu z inhibitorami EGFR zalecane są natomiast w przypadku braku uzyskania odpowiedzi lub nietolerancji przeciwciał anty-PD-1.

W odniesieniu do leczenia raka podstawnokomórkowego mBCC i laBCC u pacjentów, którzy nie są kandydatami do leczenia chirurgicznego lub radioterapii wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej oraz Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego oraz wytyczne EDF/EADO/EORTC 2020 rekomendują rozważenie leczenia inhibitorami szlaku Hedgehog - wismodegibem.

Wytyczne wymieniają także sonidegib, który jest zarejestrowany w „leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem podstawnokomórkowym (BCC), którzy nie kwalifikują się do lecniczej operacji chirurgicznej lub radioterapii”.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21.09.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.2768.2020.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak skóry typu mieszanego (podstawnokomórkowy / płaskonabłonkowy) (ICD-10: C44.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 277/2020 z dnia 19 października 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak skóry typu mieszanego (podstawnokomórkowy / płaskonabłonkowy) (ICD10: C44.9) oraz raportu nr: OT.422.123.2020. pt. Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: rak skóry typu mieszanego (podstawnokomórkowy / płaskonabłonkowy) (ICD-10: C44.9). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/